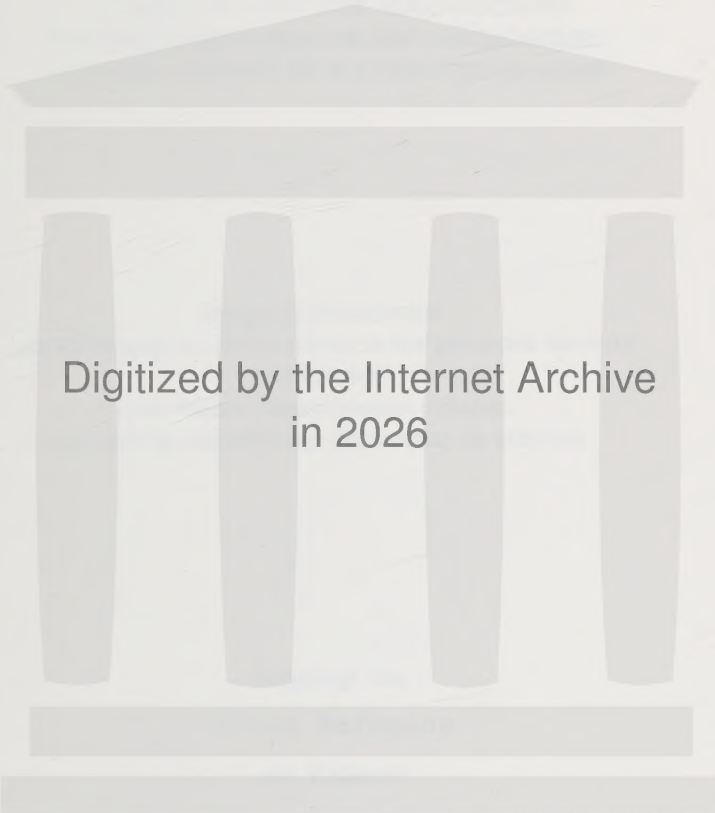


UNTERSUCHUNGEN ÜBER VERÄNDERUNGEN
VON ZAHL UND STRUKTUR DER CHROMOSOMEN
GESUNDER PERSONEN IM BLUTKULTURVERFAHREN

Gisela Hoffmann

1964.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNTERSUCHUNGEN ÜBER VERÄNDERUNGEN
VON ZAHL UND STRUKTUR DER CHROMOSOMEN
GESUNDER PERSONEN IM BLUTKULTURVERFAHREN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gisela Hoffmann
aus Walldorf

München 1964

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. A. WISKOTT
Dekan: Professor Dr. O. HUG

Tag der mündlichen Prüfung: 15. 12. 1964



INHALT

Seite

Einleitung	5
Übersicht der bisher bekannten Chromosomenveränderungen	
Material und Methode	9
Ergebnisse der Untersuchungen	10
1. Ergebnisse der Auszählung der Chromosomen	
2. Identifikation der fehlenden Chromosomen	
3. Analyse der die Gonosomen enthaltenen Gruppen C und G	
4. Gegenüberstellung der Aneuploidiehäufigkeit zwischen männlichen und weiblichen Personen	
5. Häufigkeit und Analyse der Strukturanomalien	
Zusammenfassung der Ergebnisse	21
Diskussion der Ergebnisse	23
Literaturverzeichnis	26

EINLEITUNG

Seit Tjio und Levan (1) 1956 feststellten, daß die Zahl der Chromosomen beim Menschen nicht 48, wie man bis dahin glaubte, sondern 46 betragen, erlebte die Chromosomenforschung einen gewaltigen Aufschwung.

Verbesserung der Darstellungsmöglichkeiten führten zu gut auswertbaren Teilungsfiguren; in der zweiten Phase des Teilungsvorganges, der Metaphase, stellen sich die Chromosomen durch zunehmende Spiralisierung der Chromonemata dar(2).

Zur Herstellung solcher Metaphaseplatten legte man Kulturen von Knochenmark, peripherem Venenblut oder Haut an. Es zeigte sich dabei, daß die Chromosomen nicht nur verschieden lang waren, sondern sich auch durch ihre Form unterscheiden, die wiederum von der Lage des Zentromers (Spindelansatzstelle) bestimmt wurde.

Größe und Gestalt der Chromosomen waren die wichtigen Unterscheidungsmerkmale, um die Chromosomen in ein System zu bringen (3, 4). Die Vielzahl der Publikationen auf dem Gebiet der Chromosomenforschung verlangte nach einer einheitlichen Klassifizierung, die 1959 auf einer Konferenz in Denver von internationalen Arbeitsgruppen aufgestellt wurde (5). Danach werden die 44 Autosomen, die Paare 1 - 22 und die beiden Gonosomen X und Y in 7 Gruppen eingeteilt.

Inzwischen wurden verschiedene Chromosomenanomalien beschrieben, die mit bestimmten klinischen Manifestationen wie Schwachsinn, Intersexualität und Mißbildungen einhergehen.

Chromosomenaberrationen können sowohl die Zahl (numerische Aberration) wie auch die Morphologie (strukturelle Aberration) betreffen. Neubildung von Chromosomen entstehen wahrscheinlich durch Vermehrung und Umlagerung von Chromosomenmaterial.

Eine Übersicht der Aberrationen soll im Folgenden dargelegt werden:

A. Numerische Aberrationen (Aneuploidie).

1. Hyperploidie (Chromosomenzahl über 46)
 - a. Trisomien
 - b. Tetrasomien
 - c. Pentasomien
2. Hypoploidie (Chromosomenzahl unter 46)
Monosomien
3. Polyploidie (mehrfacher, vollständiger Chromosomensatz)
 - a. Triploidie
 - b. Tetraploidie
4. Mosaikformen

B. Strukturelle Aberrationen.

1. Deletionen, Fragmente

2. Neubildungen

Translokationen, Isochromosomen, Ringbildungen, dizentr. Chromosomen

+

Für die Entstehung numerischer Aberrationen macht man ein unvollständiges Auseinanderweichen - sog. "non disjunction" - eines Chromosomenpaares während einer der beiden Reifeteilungen (Meiose) der Gameten verantwortlich.

So fand man beim Mongolismus in den meisten Fällen eine Trisomie des Chromosoms Nr. 21 (6-8). Daneben wurden aber auch Fälle von Mongolismus beschrieben, bei denen die Auszählung der Mitosen eine normale Chromosomenzahl von 46 ergab; es war dabei das überzählige Chromosom Nr. 21 auf ein anderes Chromosom "translociert", sodaß diese beiden Chromosomen wie ein einziges Chromosom aussahen (9-12) (Translokationsmongolismus). Trisomien der Chromosomen aus der Gruppe 13 - 15 (13-15), wie auch Trisomien von Chromosomen der Gruppe 17 - 18 (16-19) zeigen ein jeweils für die numerische Aberration typisches Mißbildungssyndrom. Weniger Klarheit herrscht bis heute über die Trisomien der Chromosomen Nr. 22 (20) und der Chromosomen Nr. 19 oder 20 (21). Trisomien der großen Chromosomen (der Paare 1 - 5) wurden bisher noch nicht beschrieben. Möglicherweise ist mit einer Trisomie dieser Chromosomen eine zu große Störung des genetischen Gleichgewichtes verbunden, sodaß die Zygote von vornherein nicht lebensfähig ist.

Numerische Aberrationen der Gonosomen werden häufig beschrieben. So beträgt die Gonosomenkonstitution beim Klinefelter Syndrom XXY (22-24), bei den sog. "superfemales" XXX (25). Ein überzähliges Y Chromosom fanden Sandberg et al bei einem Patienten, dessen Chromosomenanalyse die Gonosomenkonstitution XYY (26) ergab.

Neben Trisomien wurden Tetrasomien, ja sogar Pentasomien der Geschlechtschromosomen gefunden (27).

Der Verlust eines Geschlechtschromosoms führt beim Ullrich-Turner-Syndrom zu einer Monosomie.

Die Chromosomenanalyse von Zellen solcher Patientinnen ergibt eine Modalzahl von 45, d. h. 44 Autosomen und nur ein X (28, 29).

Berichte über autosomale Monosomien liegen bis heute noch nicht vor, wahrscheinlich ist der Verlust schon eines einzigen Autosoms nicht mit der Lebensfähigkeit vereinbar.

⁺Aberrationen der Chromatiden (z. B. Chromatid austausch oder Chiasma), die wiederum eine Reduplikationseinheit der Chromosomen darstellen, (Grundmann 1964 (64)) wurden hier nicht berücksichtigt.

Von einem "Mosaik" spricht man dann, wenn bei ein und derselben Person zwei oder mehrere Zellstämme nebeneinander vorkommen (30, 31), z. B. 44 Autosomen und XO = 45 Chromosomen, daneben eine Stammlinie mit 44 Autosomen und XX = 46 Chromosomen. Die Entstehung des Mosaiks ist durch eine "non disjunction" nach der Befruchtung der Zygote zu erklären. Nach dem Zeitpunkt, zu dem eine solche fehlerhafte Mitose auftritt, ergeben sich verschiedene Mosaikformen (bis zu fünf Stammlinien nebeneinander) (32).

Von einem Mosaik zu unterscheiden sind die Fälle von Aneuploidie, bei denen in einzelnen Zellen ein und derselben Person verschiedene Chromosomen fehlen oder überzählig sind. Wie weit einer solchen überhöhten Aneuploidierate ein Aussage-wert zukommt, ist noch umstritten. (Es existieren Berichte über höhere Aneuploidie-werte bei den sog. Thalidomidembryopathien (33), die allerdings von anderen Un-tersuchern nicht bestätigt wurden (34), und bei normalen Personen mit höher werden-dem Alter (35).)

Mitteilungen über das Vorkommen von dreifachem Chromosomensatz, also Tri-ploidie, liegen mehrfach vor (36-39); in den meisten Fällen handelt es sich dabei um Totgeburten.

Schwieriger als Zahlenanomalien sind Struktur-anomalien der Chromosomen zu erfassen. Unter dem Lichtmikroskop sind nur grobe morphologische Veränderun-gen zu erkennen. Den meisten heute bekannten Struktur-anomalien, seien es Ver-kürzungen oder Verlängerungen der Chromosomen, liegt letztlich wiederum ein Ver-lust oder ein Zuwachs genetischen Materials zu Grunde. Fehlerhafte Reihenfolgen der Basensequenz in den Desoxyribonukleinsäuren, die die genetische wirksame Substanz eines Chromonema darstellt, können bisher nicht sichtbar gemacht wer-den. So bezeichnet man mit Struktur-anomalie nur eine Veränderung der Länge oder der Form der Chromosomen, nicht den fehlerhaften Aufbau eines Chromosoms. Außer dem Ph₁-Chromosom (siehe S. 8) oder manchen Translokationen weisen Struktur-anomalien auf keine für sie typischen Krankheitsbilder hin, wie man sie bei den numerischen Aberrationen sieht.

Struktur-anomalien entstehen meist durch Brüche. Diese können sich durch Abspal-tung genetischen Materials (Fragmente (40), Deletionen (41, 42)) äußern. Die Bruchstücke können aber auch umgelagert werden, d. h. sie werden entweder an ein und demselben Chromosom an einer anderen Stelle (perizentrische Inversion (43), perizentrische Conversion (44)) oder an andere Chromosomen (Insertion (45), per-tielle Trisomie (46, 47), reziproke Translokation (48), Isochromosomen (49)) wie-der angefügt.

Als "secondary constriction" bezeichnet man "Einschnürungen" eines Chromosoms, die bei Normalen in den Gruppen 4 - 5 und 6 - 12 gefunden werden (50). Ihre Ent-stehung führt man auf den Zusatz von Colchicin zur Kultur zurück.

Besonders erwähnt werden soll hier eine Deletion, die bei chronischen myeloi-schen Leukaemien beobachtet wird. Es handelt sich dabei um eine Verkür-

zung der langen Arme eines der Chromosomen der Gruppen C (21 - 22), wahrscheinlich des Chromosoms Nr. 21. Man nennt diese Deletion auch Philadelphia-, minute-, oder Ph₁-Chromosom (51-54).

Die Neubildung, die am häufigsten beobachtet wird, ist die "Translokation". Sie stellt sich in Form eines Extrachromosoms dar, das durch eine Aneinanderlagerung von zwei akrozentrischen Chromosomen entstanden zu sein scheint. Für diesen Zusammenhalt zwischen den beiden Chromosomen machen manche Autoren die Satelliten (kleine punktförmige Anhangsgebilde der kurzen Arme der akrozentrischen Chromosomen) verantwortlich. Bei den Teilungsvorgängen weichen die auf diese Art fest zusammengehaltenen Chromosomen nicht mehr auseinander.

Bei den Fällen von Mongolismus, bei denen die Auszählung der Chromosomen eine Modalzahl von 46 ergab, konnte man, wie bereits erwähnt, eine Translokation zwischen Chromosom Nr. 15 und 21 oder aber zwischen zwei Chromosomen Nr. 21 feststellen. Bei diesen mongoloiden Kindern ist dann ein Elternteil Träger dieser Translokation. Die Chromosomenkonstitution der phänotypisch normalen Personen, die Träger einer Translokation sind, sieht dann folgendermaßen aus: 42 Autosomen, 1 Extrachromosom und 2 Gonosomen.

Dizentrische Chromosomen (55) und Ringchromosomen (56, 57) wurden in Tumorzellen oder auch bei Patienten, die mit Strahlen behandelt wurden, gefunden.

Über Chromosomenanomalien, die mit bestimmten klinischen Manifestationen einhergehen, liegen zahlreiche Untersuchungen vor. Ausführliche Chromosomenstudien bei gesunden Menschen sind dagegen bisher nur in geringem Umfang vorhanden. Die meisten Autoren beschränken sich auf die Angabe eines gewissen Prozentsatzes von Aneuploidien bei Normalen, ohne näher auf diese Aneuploidie einzugehen. Außerdem schwanken die von den verschiedenen Untersuchern angegebenen Werte zwischen 5 und 15 Prozent (58-60). Eine Zunahme aneuploider Zellen mit dem Alter bei normalen Personen ergaben die Untersuchungen von Jacobs et al (35).

Der vorliegenden Arbeit liegen folgende Fragestellungen zu Grunde:

1. Wie groß ist die Aneuploidie bei gesunden Personen unter Verwendung von Blutkulturen?
2. Gehen bestimmte Chromosomen oder Chromosomengruppen häufiger als andere zu Verlust?
3. Welche Strukturanomalien kommen bei Gesunden vor, und wie häufig sind sie?
4. Falls eine größere Zahl von Strukturanomalien beobachtet werden, betrifft sie vorwiegend bestimmte Chromosomen?

MATERIAL UND METHODE

Die Chromosomenuntersuchungen wurden am peripheren Blut von zehn gesunden Studenten im Alter von 20 - 30 Jahren durchgeführt. Zur Darstellung der Chromosomen wurde die von Moorhead et al. beschriebene Methode angewandt (61).

Trennung der Leukozyten:

10 ml heparinisiertes Venenblut wurden in einem Zentrifugenglas mit 0,2 ml Phytohaemagglutinin versetzt und vorsichtig durchpipettiert. (Das Phytohaemagglutinin hat die Eigenschaft die Erythrozyten zu agglutinieren, gleichzeitig aber die Leukozyten zur Teilung anzuregen).

Das Zentrifugenglas wurde 30 bis 60 Min. in den Kühlschrank gestellt, wobei sich die Erythrozyten absetzten. Durch Zentrifugieren mit 300 bis 350 Umdrehungen über 5 Minuten war eine vollständige Trennung der Erythrozyten von den Leukozyten zu erreichen, die dann in dem überstehenden Serum suspendiert waren.

Bereiten der Kulturen:

Je 3 ml dieses Serums wurden mit 7 ml Nährmedium T C 199 (Difco) zusammen in einem Erlenmeyer-Kolben bei 37° C inkubiert. Um eine bakterielle Besiedlung zu vermeiden, wurden pro 10 ml Kulturmedium 1000 E eines Penicillin-Streptomycin-Gemisches zugefügt.

Aufarbeiten der Kulturen:

Etwa 44 bis 50 Stunden nach Beginn der Inkubation wurden die Kulturen mit 0,002 ml Colchicin versetzt.

Colchicin ist ein Mitosegift. Es unterbindet die Spindelbildung und verhindert damit die endgültige Teilung der Zelle, es hält die Mitose also in der Metaphase an.

Nach zweistündiger Einwirkung des Colchicins wurden die Kulturen in Zentrifugengläser übertragen und die darin enthaltenen Zellen bei einer Umdrehungszahl von 800 sedimentiert. Der Zellsatz wurde dann in einer hypotonischen Lösung, bestehend aus 3 Teilen destilliertem Wasser und einem Teil Medium T C 199, aufgeschwemmt und für 10 bis 15 Minuten im Brutschrank inkubiert. Anschließend wurden die Zellen in einer Mischung von einem Teil Eisessig und 3 Teilen Alkohol mindestens 15 Minuten fixiert. Die Ausbreitung der Zellen erfolgte durch Auf-tropfen der Zellsuspension auf vorgekühlte fettfreie Objektträger und anschließende Trocknung über einer kleinen Gasflamme.

Die Präparate wurden schließlich mit einer 1 %igen Lösung des Kernfarbstoffes Orcein in 45 % Eisessig gefärbt.

ERGEBNISSE

Die Auswertung erfolgte an einem Zeiß-Mikroskop mit 800facher Vergrößerung. Gezählt wurden alle Zellen, in denen die Chromosomen deutlich voneinander abzugrenzen waren. Ausgeschlossen wurden solche Mitosen, deren zerrissene Struktur auf Artefakte durch die Präparation schließen ließ. Die Zellen, deren Chromosomenzahl von dem normalen diploiden Satz abwich, und die eine genaue Chromosomenanalyse zuließen, wurden fotografiert. Die Chromosomen wurden dann aus dem vergrößerten Mikrophoto ausgeschnitten und zu einem Idiogramm geordnet, wobei die Chromosomen paarweise ihrer Größe nach - gemäß der Denver Klassifikation - gruppiert wurden. Die Chromosomen wurden dabei in 7 Gruppen (A - G) eingeteilt, wobei die morphologisch ähnlichen Chromosomen in einer Gruppe zusammengefaßt wurden (s. Abb. 1 u. 2).

Gruppe	Chromosomenpaare	Sitz des Zentromers
A	1 - 3	1 u. 2 mediozentrisch 3 submediozentrisch
B	4 - 5	subtelozentrisch
C	6 - 12 + X	submediozentrisch
D	13 - 15	akrozentrisch (Satelliten)
E	16 - 18	16 mediozentrisch 17-18 submediozentrisch
F	19 - 20	mediozentrisch
G	21 - 22 + Y	21 u. 22 akrozentrisch (Satelliten) Y etwas größer als 21, 22 Arme länger u. meist parallel

Als Satelliten (62) bezeichnet man kleine punktförmige "Chromatinknöpfe" über den kurzen Armen der Chromosomen, die durch eine feine Chromatinbrücke mit den Chromosomen verbunden sein können. Satelliten wurden bei allen akrozentrischen Chromosomen beobachtet, also bei den Chromosomen 13, 14, 15 und 21 u. 22. Das Y-Chromosom hat keine Satelliten. Am häufigsten werden Satelliten bei den Chromosomen 14 und 21 gefunden (siehe Abb. 4).

Normales weibliches Idiogramm

Die Chromosomen sind paarweise der Größe nach angeordnet und in Gruppen zusammengefaßt.

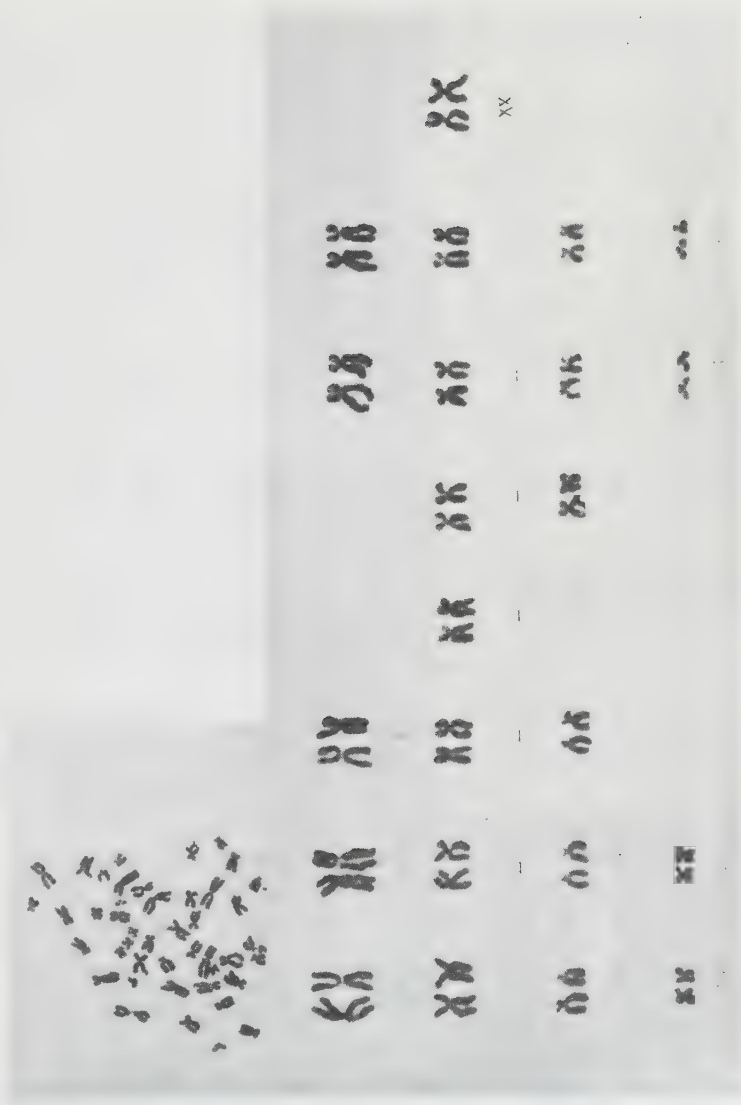


ABBILDUNG 1

Normales männliches Idiogramm

Die Chromosomen sind der Größe nach paarweise angeordnet und in Gruppen zusammengefaßt.

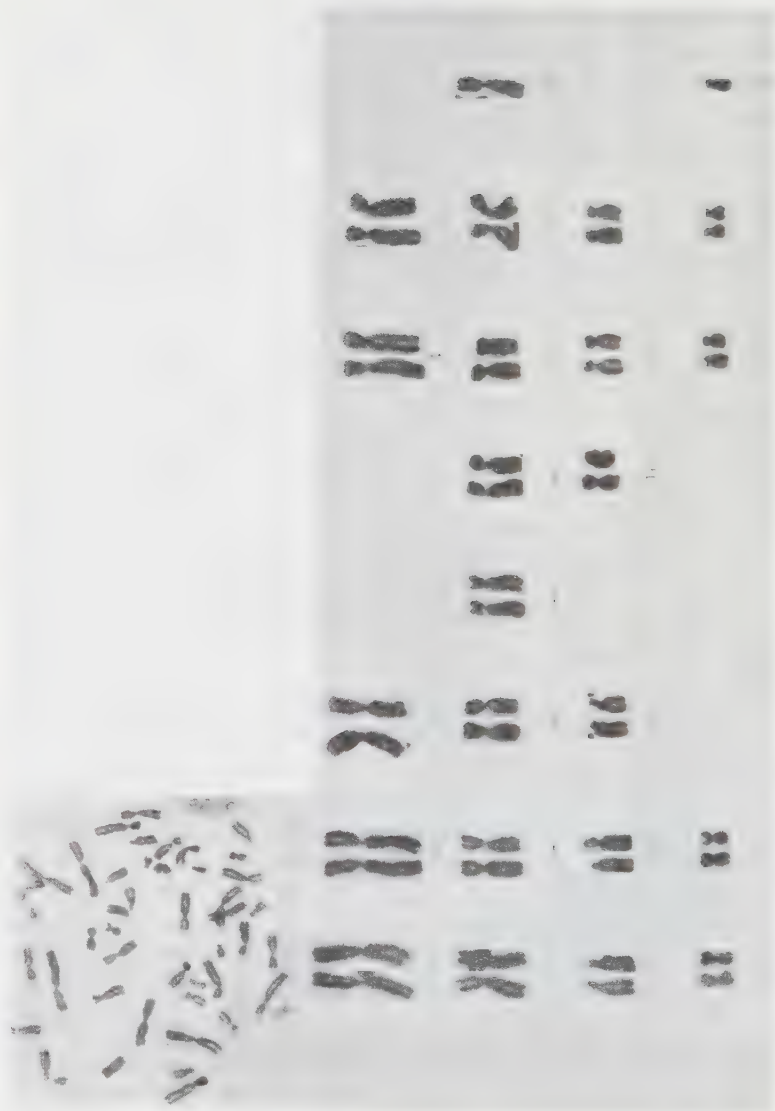


ABBILDUNG 2

1. Ergebnisse der Auszählung der Chromosomen:

Von 32 Blutkulturen, die für die vorliegenden Untersuchungen hergestellt wurden, konnten 22 ausgewertet werden. Die Auszählung von insgesamt 1 334 Zellen ergab bei 137 Teilen eine von der Norm abweichende, aneuploide Chromosomenzahl, das sind 10,2 % aller ausgezählten Zellen. Von diesen 137 Zellen waren 16 hypermodal, d. h. ihre Chromosomenzahl lag über 46, während die restlichen 121 Zellen weniger als 46 Chromosomen hatten, also hypomodal waren. Die Untersuchungsergebnisse sind in Tabelle 1 im einzelnen dargestellt.

V. P.	G.	40	40	41	42	43	44	45	46	47	48	50	Ges. Zahl	%
a	weibl.	4	1	-	2	1	3	5	147	1	-	-	167	11,8
b	"	2	-	-	-	-	1	3	55	1	-	-	82	8,53
c	"	4	-	2	1	6	4	8	101	-	-	-	122	16,39
d	männl.	-	1	-	1	1	1	5	84	-	-	-	93	9,67
e	weibl.	5	-	-	3	1	1	6	162	3	-	2	183	11,47
f	männl.	2	-	-	1	-	1	3	57	1	-	-	65	12,3
g	"	1	-	-	1	1	-	6	130	-	-	-	139	6,4
h	"	1	-	-	-	1	1	5	123	1	1	-	133	7,51
i	"	1	-	-	-	-	2	4	44	1	-	-	52	15,83
k	weibl.	5	-	-	-	-	2	4	60	1	-	-	72	16,6
c	"	1	-	-	-	1	2	4	89	3	1	-	101	11,8
Nachuntersuchg.														

TABELLE 1: Streuung der Chromosomenzahl bei 10 gesunden Versuchspersonen im Alter von 20 - 30 Jahren

2. Identifikation der fehlenden Chromosomen:

Durch das Anfertigen von Idiogrammen war es möglich, die fehlenden Chromosomen ihrer Gruppenzugehörigkeit nach zu analysieren.

Es eigneten sich dazu nur besonders gut ausgebreitete Metaphaseplatten. Tabelle 2 gibt die Ergebnisse dieser Untersuchung wieder. Nur von den 7 letzten Zellen wurden keine Idiogramme angefertigt, da eine Analyse des fehlenden Chromosoms bereits unter dem Mikroskop möglich war.

Ges. Zahl	Geschl.	A	B	C	C+X	D	E	F	G
42	w.	-	1	3	-	-	-	-	-
32	w.	3	-	4	-	1	3	3	-
23	w.	3	2	10	(1)	2	3	2	1
43	w.	-	-	2	-	-	1	-	-
41	w.	1	-	3	(1)	-	1	-	-
41	w.	-	1	3	-	-	1	-	-
44	w.	-	-	-	-	-	2	-	-
41	w.	-	-	2	-	1	1	-	-
42	w.	-	-	-	-	1	-	-	3
33	w.	3	-	6	(1)	1	2	1	-
33	w.	-	-	3	(1)	3	3	2	2
36	w.	1	2	3	-	-	2	1	1
42	w.	-	1	1	-	-	1	1	-
31	w.	-	3	9	-	2	1	1	-
45	w.	-	-	-	-	-	1	-	-
45	w.	-	-	-	-	-	-	-	1
41	m.	1	1	2	-	-	1	-	-
27	m.	2	4	2	-	4	5	-	2
28	m.	-	2	5	-	3	5	3	-
38	w.	3	2	1	-	1	-	1	-
38	w.	1	2	3	-	2	-	-	-
26	w.	-	-	11	(1)	2	5	-	2
24	m.	1	-	8	-	4	3	2	4
45	m.	-	-	1	-	-	-	-	-
44	w.	-	-	1	-	-	-	1	-
45	w.	-	1	-	-	-	-	-	-
45	w.	-	-	1	(1)	-	-	-	-
27	w.	-	2	10	(2)	3	2	1	1
43	w.	1	-	-	-	-	1	1	-
42	w.	-	-	2	(1)	1	-	-	1
45	w.	-	-	1	(1)	-	-	-	-
27	m.	3	-	10	(1)	1	2	1	2
36	m.	2	-	5	-	-	2	-	1
42	m.	1	-	3	-	-	-	-	-
23	m.	2	1	10	(1)	5	-	-	5
31	m.	2	-	6	-	3	1	2	1
23	w.	4	2	7	(1)	3	3	2	2
45	w.	-	-	-	-	-	-	-	1
45	w.	-	-	-	-	1	-	-	-
45	w.	-	-	-	-	-	1	-	-
45	w.	-	-	-	-	-	-	-	1
45	m.	-	-	-	-	1	-	-	-
45	m.	-	-	-	-	1	-	-	-
45	m.	-	-	-	-	-	-	-	1

TABELLE 2: Identifikationen der fehlenden Chromosomen bei 45 gut ausgebreiteten und auswertbaren Zellen

Um festzustellen, ob Chromosomen bestimmter Gruppen bevorzugt fehlten, mußte die Tabelle 2 einer genaueren Analyse unterzogen werden. Die Gruppen A bis G sind nicht direkt miteinander vergleichbar, da die Summe der Chromosomen, die jeweils zu einer Gruppe gerechnet werden, nicht gleich groß ist. (Z. B. gehören zur Gruppe B 4 Chromosomen, zur Gruppe C dagegen bei der Frau 16, beim Manne 15 Chromosomen.) Deshalb soll die Zahl der fehlenden Chromosomen einer Gruppe zu der Anzahl der Chromosomen, die normalerweise in dieser Gruppe vorhanden wären, ins Verhältnis gesetzt werden, sodaß dann die Prozentszahlen der fehlenden Chromosomen in den einzelnen Gruppen miteinander verglichen werden können. Aus der Tabelle 3 kann man die für jede Gruppe errechneten Prozentsätze entnehmen und miteinander vergleichen.

Gruppe	Gesamtzahl der fehlenden Chromosomen	Anzahl der Chromosomen bei normalem diploidem Satz	Prozentsatz
A	34	270	12.6 %
B	27	180	15 %
C (X)	138	707	19.5 %
D	46	270	17.04 %
E	53	270	19.62 %
F	25	180	13.88 %
G (Y)	33	193	17.09 %

TABELLE 3: Prozentzahl der fehlenden Chromosomen im Verhältnis zur Anzahl der Chromosomen, die normalerweise in den jeweiligen Gruppen zu erwarten gewesen wären

Die errechneten Werte zeigen keine signifikante Differenz zwischen den einzelnen Gruppen. Die Bevorzugung einer bestimmten Gruppe scheint nicht vorzuliegen.

3. Analyse der die Gonosomen enthaltenden Gruppen C u. G:

Da den Gruppen C und G die Geschlechtschromosomen angehören, (das X-Chromosom wird der Gruppe C, das Y-Chromosom der Gruppe G zugeordnet) sollen diese beiden Gruppen gesondert untersucht werden, um festzustellen, ob verschiedenen große Aneuploidiewerte bei den beiden Geschlechtern auftreten. Die Werte der Analyse von Gruppe C sind in Tabelle 4 zusammengefaßt.

	Gesamtzahl	weiblich C (XX)	männlich C (X)
Anzahl der Idiogramme	45	12	19
Anzahl der Chromosomen der Gruppe C bei normalem diploidem Satz	707	412	436
Fehlende Chromosomen der Gruppe C	138	54	70
Fehlende Chromosomen in Prozenten zu der Sollzahl	19,5 %	16,8 %	26,7 %

TABELLE 4: Prozentzahl der fehlenden Chromosomen der die X-Chromosomen enthaltenden Gruppe C im Verhältnis zu der Anzahl der Chromosomen, die normalerweise in dieser Gruppe zu erwarten gewesen wäre

Entgegen den Erwartungen zeigt sich ein auffallend hoher Prozentsatz fehlender Chromosomen in der Gruppe C bei männlichen Personen.

Tabelle 5 zeigt, wie häufig Chromosomen der Gruppe G bei beiden Geschlechtern fehlen.

	Gesamtzahl	weiblich G (-Y)	männlich G (+Y)
Anzahl der Idiogramme	45	32	13
Anzahl der Chromosomen der Gruppe G bei normalem diploidem Satz	193	128	65
Fehlende Chromosomen der Gruppe G	33	17	16
Fehlende Chromosomen in Prozenten zu der Sollzahl	17,09 %	13,3 %	24,6 %

TABELLE 5: Prozentzahl der fehlenden Chromosomen der die Y-Chromosomen enthaltenden Gruppe G im Verhältnis zu der Anzahl der Chromosomen, die normalerweise in dieser Gruppe zu erwarten gewesen wäre

Auch hier ergibt sich ein höherer Prozentsatz fehlender Chromosomen der Gruppe G bei den männlichen Personen.

Da sich im Gegensatz zu den X-Chromosomen das Y-Chromosom sehr gut von den anderen Chromosomen seiner Gruppe unterscheiden läßt, konnte man die 13 Idiogramme speziell auf einen Y-Verlust hin prüfen. Es ergab sich dabei, daß das Y-Chromosom 5 mal fehlte und 8 mal vorhanden war. Insgesamt fehlten bei den Idiogrammen männlicher Personen 139 Chromosomen. Daraus läßt sich berechnen, wie oft jedes Chromosom fehlen dürfte, wenn alle 46 Chromosomen gleichmäßig betroffen wären. Jedes Chromosom dürfte demnach bei gleichmäßiger Verteilung

3 mal fehlen. Das Y-Chromosom fehlte aber 5 mal. Ob dieser Befund, daß bei männlichen Personen das Y-Chromosom am häufigsten verloren geht, Aussagewert hat, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

4. Gegenüberstellung der Aneuploidiehäufigkeit zwischen männlichen und weiblichen Personen:

Vergleicht man Tabelle 4 und 5, so fällt auf, daß sowohl in Gruppe C als auch in Gruppe G bei den männlichen Personen häufiger Chromosomen fehlten. Es soll daher untersucht werden, ob sich bei den männlichen Personen auch in anderen Gruppen ein höherer Prozentsatz fehlender Chromosomen feststellen läßt. Die Ergebnisse werden in Tabelle 6 zusammengefaßt.

Gruppe		Sollzahl der Gruppe	Fehlende Chromosomen der Gruppe	Prozentzahl
A	weiblich	192	20	10.4 %
	männlich	78	14	17.6 %
B	weiblich	128	19	14.8 %
	männlich	52	8	15.4 %
C	weiblich	512	86	16.8 %
	männlich	195	52	26.7 %
D	weiblich	192	24	12.5 %
	männlich	108	22	20.4 %
E	weiblich	192	34	17.7 %
	männlich	108	19	17.6 %
F	weiblich	128	17	13.3 %
	männlich	52	8	15.4 %
G	weiblich	128	17	13.3 %
	männlich	65	16	24.6 %

TABELLE 6: Prozentzahl der fehlenden Chromosomen der 7 Gruppen im Verhältnis zu der Anzahl der Chromosomen, die normalerweise zu erwarten gewesen wäre, getrennt für das weibliche und männliche Geschlecht.

Die Tabelle zeigt in allen Gruppen, außer in Gruppe E, einen höheren Prozentsatz fehlender Chromosomen bei den untersuchten männlichen Personen.

Es erhebt sich die Frage, ob diesen Differenzen zwischen den Geschlechtern ein Aussagewert zukommt. Mit Hilfe der Signifikanzformel soll festgestellt werden, ob die Ergebnisse der weiblichen Probanden sich signifikant von denen der männlichen Probanden unterscheiden:

Der Signifikanzbereich $\leq$ errechnet sich aus der Wurzel der Summe Σ der Quadrate der zu prüfenden Werte X_n minus deren Mittelwert M dividiert durch die Anzahl der Einzelwerte minus 1:

$$s = \frac{1}{n-1} \sqrt{\sum (X_n - M)^2}$$

Für den Wert X_n werden in diesem Fall die Prozentzahlen der fehlenden Chromosomen in den einzelnen Gruppen A - G, wie sie aus Tabelle 6 ersichtlich sind, eingesetzt.

Für die untersuchten Metaphasen weiblicher Probanden gilt dann:

$$\begin{aligned} X_{aw} &= 10,4 \\ X_{bw} &= 14,8 \\ X_{cw} &= 16,8 \dots \dots \dots \end{aligned}$$

Der Mittelwert M dieser Prozentzahlen beträgt dann:

$$\begin{aligned} M_w &= (X_{aw} + X_{bw} + X_{cw} \dots) : 7 \\ M_w &= (10,4 + 14,8 + 16,8 \dots) : 7 = 14,1 \\ M_w &= 14,1 \end{aligned}$$

Die Quadrate der Prozentzahlen der fehlenden Chromosomen in den einzelnen Gruppen der Metaphasen weiblicher Probanden betragen:

$$\begin{aligned} (X_{nw} - M)^2 &= \\ (X_{aw} - M)^2 &= (10,4 - 14,1)^2 = 3,7^2 = 13,69 \\ (X_{bw} - M)^2 &= (14,8 - 14,1)^2 = 0,7^2 = 0,49 \end{aligned}$$

Danach ist die Summe Σ dieser Quadrate:

$$\begin{aligned} \sum_w (X_{nw} - M_w)^2 &= (X_{aw} - M)^2 + (X_{bw} - M)^2 + \dots \dots \dots \\ &= 13,69 + 0,49 + \dots \dots \dots \\ &= 38,27 \end{aligned}$$

$$\sum_w (X_{nw} - M_w) = \underline{38,27}$$

Die Gesamtzahl der zu prüfenden Werte beträgt die weiblichen Probanden

$$n_w = 7$$

Daraus ergibt sich

$$n_w - 1 = 6$$

Der Signifikanzbereich G_w des Mittelwertes der in den einzelnen Chromosomen-gruppen A - G fehlenden Chromosomen (in Prozent) in den Metaphasen der weib-

lichen Probanden beträgt also:

$$\sigma_w = \pm \sqrt{\frac{38,7}{6}} = \pm \sqrt{6,38}$$

$$\sigma_w = \pm 2,52$$

Der Schwankungsbereich um den Mittelwert beträgt dementsprechend

$$M_w - \sigma_w \text{ bis } M_w + \sigma_w = 14,10 - 2,52 \text{ bis } 14,10 + 2,52 = 11,58 \text{ bis } 16,62$$

Für die männlichen Probanden errechnet sich der Signifikanzbereich des Mittelwertes der in den einzelnen Chromosomengruppen A - G fehlenden Chromosomen (in Prozent) nach dem gleichen Schema:

$$X_{am} = 17,6$$

$$X_{bm} = 15,4 \dots\dots\dots$$

Der Signifikanzbereich σ_m des Mittelwertes beträgt also

$$\sigma_m = \pm 4,50$$

Die Schwankungsbreite um den Mittelwert M_m beträgt dementsprechend

$$M_m - \sigma_m \text{ bis } M_m + \sigma_m = 19,67 - 4,50 \text{ bis } 19,67 + 4,50 = 15,17 \text{ bis } 24,17$$

Ein Vergleich der Schwankungsbreiten um die Mittelwerte der in den einzelnen Chromosomengruppen fehlenden Chromosomen (in Prozent) für die weiblichen und die männlichen Probanden zeigt eine Überschneidung in dem Gebiet 15,17 bis 16,62 (Abbildung 3).

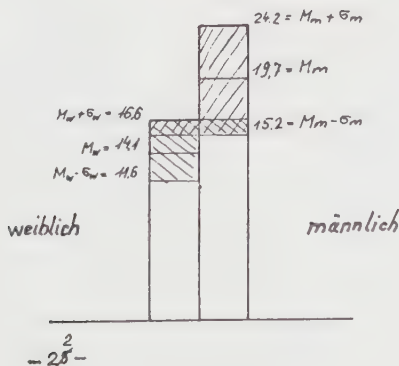


ABBILDUNG 3

5. Häufigkeit und Analyse der Strukturanomalien:

Strukturanomalien konnten nur vereinzelt festgestellt werden. Unter 1 534 Zellen konnten in 3 Zellen Fragmente, das sind Chromatinstückchen, gefunden werden. Bruchstellen (s. Abb. 5) dagegen, d. h. die sichtbare Unterbrechung der Kontinuität eines Armes, waren in 10 Zellen festzustellen. Es handelte sich dabei immer nur um einen einzigen Bruch an ein und demselben Chromosom. Außerdem fiel auf, daß niemals mehr als ein Chromosom pro Zelle betroffen war. Eine Analyse der betroffenen Chromosomen ergab, daß es sich ausschließlich um Chromosomen der Gruppe A und B handelte. Neben dieser Strukturanomalie wurden Chromosomen gefunden, bei denen ebenfalls der Zusammenhang unterbrochen schien, bei denen sich nach näherer Betrachtung jedoch herausstellte, daß eine schwächer angefärbte Stelle die beiden vermeintlichen Bruchenden verband. Diese Aberration wird in der Literatur als "secondary constriction" bezeichnet. 5 Chromosomen mit einer derartigen "secondary constriction" gehörten der Gruppe C an, zweimal waren Chromosomen der Gruppe A betroffen (s. Abb. 4).

ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

- I. Von 1 334 ausgewerteten Zellen, die aus Leukozytenkulturen gewonnen wurden, waren 10,2 % aneuploid; 9 % hypomodal, 1,2 % hypermodal.
- II. Die Auswertung von Idiogrammen ergab keine wesentliche Differenz zwischen den Prozentzahlen fehlender Chromosomen in den 7 Gruppen.
- III. Bei der Untersuchung der Zellen männlicher und weiblicher Probanden, stellte sich heraus, daß in allen Gruppen, außer der Gruppe E, ein etwas höherer Prozentsatz von Chromosomen bei den männlichen Probanden fehlte.
- IV. Strukturanomalien wurden nur vereinzelt gefunden; in 3 Zellen Fragmente, in 10 Zellen Brüche und an 7 Chromosomen eine sog. "secondary constriction".

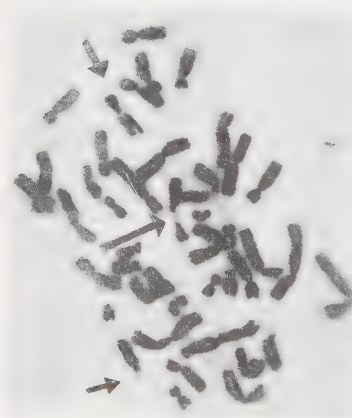


ABBILDUNG 4: linker und mittlerer Pfeil: Satelliten
rechter Pfeil: "secondary constriction"

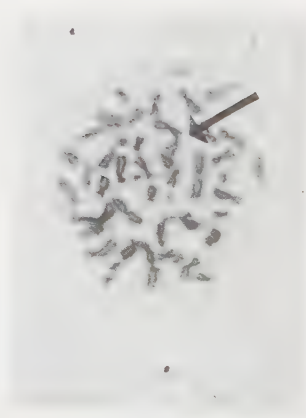


ABBILDUNG 5: Bruch bei einem Chromosom aus der
Gruppe A

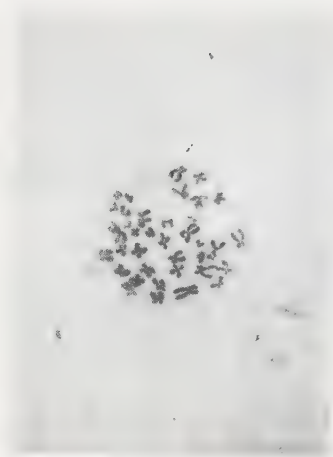


ABBILDUNG 6: Zelle mit 38 Chromosomen



ABBILDUNG 7: Zelle mit 23 Chromosomen

DISKUSSION

Der gefundene Durchschnittswert von 10,2 % aneuploider Zellen entspricht den Befunden anderer Laboratorien (32). Jedoch werden von einzelnen Untersuchern auch kleinere Werte angegeben. Die meisten Autoren, die über Chromosomenanomalien berichten machen keine exakten Angaben über den Prozentsatz der Aneuploidie bei normalen Personen.

Die Prozentsätze aneuploider Zellen, die bei den einzelnen untersuchten Personen gefunden wurden, weichen z. T. erheblich von einander ab, sie schwanken zwischen 6,4 % und 16,6 %. Interessant ist das Ergebnis einer Nachuntersuchung, die nach 9 Monaten vorgenommen wurde. Nachdem die Auswertung der ersten Kultur einen Prozentsatz von 16,4 % aneuploider Zellen bei dieser Person ergeben hatte, konnten bei der zweiten Analyse nur mehr 11,8 % aneuploider Zellen festgestellt werden. Es erhebt sich die Frage, wie diese unterschiedlichen Werte zustandekommen.

Es sollen zuerst die Möglichkeiten diskutiert werden, die zu hypermodalen Zellkonstitutionen führen können; Unter 1 334 Zellen wurden nur 16 Zellen (1,2 %) mit überzähligen Chromosomen gefunden, gegenüber den hypomodalen Zellen machen sie also nur einen geringen Teil aus.

Ein Haftenbleiben eines oder mehrerer Chromosomen einer benachbarten Zelle bei der Entstehung hypermodaler Methaphasenplatten ist unwahrscheinlich, da sich die meisten Zellen durch den Kontraktionszustand ihrer Chromosomen von einander unterscheiden und somit ein "Gastchromosom" sich in seinem Aussehen von den Chromosomen der "Wirtszelle" abhebt. Bei zwei dicht zusammenliegenden Mitosen lassen sich tatsächlich die Chromosomen fast immer genau der einen oder der anderen Zelle zuordnen. Es wäre auch daran zu denken, daß die Aufspaltung eines Chromosoms in seine beiden Chromatiden und deren anschließende Wanderung zu den Spindeln unterbleibt, ähnlich der "non disjunction" bei der Meiose. Weiterhin könnte man eine fehlerhafte Teilung in Betracht ziehen, bei der z. B. eine Zelle mit 47 Chromosomen und eine mit 45 Chromosomen entstände. Da jedoch die Zahl der hypomodalen Zellen bei weitem überwiegt, müssen für das Zustandekommen solcher Chromosomenkonstitutionen andere Vorgänge in Erwägung gezogen werden. (2 Beispiele siehe Abb. 6 u. 7). Zuerst müßte man daran denken, daß es durch die Präparation (durch das Auftropfen der Leukozytensuspension auf den Objektträger und durch das anschließende Trocknen in der Flamme) zum Zerreißen des Zellzusammenhaltes kommt und dadurch Chromosomen von ihrer Zelle abgetrennt werden. Eine unregelmäßige Zellstruktur, umliegende kleinere Zellteile und verstreute Chromosomen wurden auf diesen Vorgang hindeuten. Solche Zellen wurden jedoch sehr selten gefunden und wurden dann als Artefakte von der Auswertung ausgeschlossen. Eine zweite Möglichkeit, die von verschiedenen Autoren erwähnt wird, ist die Schädigung der Zellen durch das

häufige Pipettieren, wobei Chromosomenmaterial verloren gehen konnte. Hierzu ist zu sagen, daß Kulturen, die nur wenig und sehr vorsichtig pipettiert wurden, keineswegs die niedrigsten Werte aneuploider Zellen aufwiesen. Andererseits konnten bei Kulturen, die zunächst sehr verklumpt waren und intensiv pipettiert werden mußten, um eine feine Verteilung zu erreichen, keine auffallend hohen, manchmal sogar sehr niedrige Aneuploidiewerte gefunden werden. Außerdem wurde beobachtet, daß gleichzeitig bearbeitete Kulturen verschiedener Personen, die in jeder Phase gleichartig behandelt wurden, nach der Auswertung verschieden hohe Prozentzahlen aneuploider Zellen zeigten.

Auch das Colchicin, das als Mitosegift der Spindelbildung entgegenwirkt, kann als Erklärung für Aneuploidie ausgeschlossen werden, da nach dem Zusatz von Colchicin keine Zellteilung mehr erfolgt. Alle diese Beobachtungen weisen darauf hin, daß die Ursache der Aneuploidie in der Beschaffenheit des Zellkerns oder auch der Zelle zu suchen ist. Jedenfalls erscheint das Zustandekommen unvollständiger Metaphasenplatten vor Beendigung der Kulturen durch Colchicinzusatz zu liegen. Es wäre daran zu denken, daß fehlerhafte Teilungen mit oder ohne Chromosomenverlust unter den künstlichen Bedingungen während der Wachstumsperiode in vitro auftreten. Wie weit derartige Ereignisse auch in vivo stattfinden, kann nach den vorliegenden Untersuchungen nicht beantwortet werden. Eine veränderliche Anfälligkeit der Leukozyten gegenüber den Bedingungen in vitro könnte eine Erklärung für die unterschiedlich hohen Prozentsätze der Aneuploidie bei einzelnen Personen sein. So konnte es auch noch nicht geklärt werden, wie eine vermehrte Aneuploidie bei Patienten, die mit Radiojod oder Röntgenstrahlen behandelt wurden, zustande kommt (55). Ebenso bleibt ungeklärt, warum die Aneuploidiehäufigkeit mit dem Alter der untersuchten Personen zunimmt (35), wie es von Jacobs et al. beschrieben wird. Koller konnte bei Kulturen von Tumorzellen beobachten, daß während der Teilung der Zellen Chromosomen verloren gehen können (63). Theoretisch besteht die Möglichkeit einer fehlerhaften Zellteilung mit Verlust von Chromosomenmaterial auch in vivo. Dabei könnte die Zellqualität der entsprechenden Individuen eine Rolle spielen. Stärker geschädigte Zellen sind wahrscheinlich nicht lebensfähig oder mindestens nicht teilungsfähig, da man andernfalls ein Mosaik mit dem Vorkommen einer bestimmten Aneuploidieform neben normalen Zellen in den Zellkulturen vorfinden müßte. Tatsächlich sind derartige Mosaiks bisher aber nur für autosomale Trisomien oder Zahlenveränderungen der Gonosomen X und X (s. Seite 7) beschrieben worden.

Die Befunde von Jacobs et al., daß bei weiblichen Personen häufiger ein Chromosom der Gruppe C und bei männlichen Personen häufiger ein Chromosom der Gruppe G fehle, konnten durch die vorliegende Untersuchung nicht voll bestätigt werden. Zwar stellte sich auch bei unseren Versuchen ein größerer Prozentsatz fehlender Chromosomen der Gruppe G bei den männlichen Personen heraus (24,6 % gegenüber 13,3 % bei den weiblichen Probanden), jedoch war auch in der Gruppe C

ein höherer Prozentsatz fehlender Chromosomen bei den männlichen Probanden zu verzeichnen (26,7 % gegenüber 16,8 % bei den weiblichen Probanden). Dieses Ergebnis spricht dagegen, daß bei weiblichen Personen X Chromosomen bevorzugt verloren gehen, jedoch ist dieses nur mit Vorbehalt auszusagen, da kein deutlicher Unterschied zwischen den X Chromosomen und den anderen Chromosomenpaaren der Gruppe C besteht. Anders verhält es sich beim Y Chromosom, das sich in seiner Gestalt sehr deutlich von den Chromosomen seiner Gruppe abhebt. Von den 13 Idiogrammen, die von hypoploiden Zellen männlicher Probanden angefertigt wurden, fehlte 5 mal ein Y Chromosom, 8 mal war es vorhanden. Wie bereits erwähnt, könnte theoretisch bei den 13 untersuchten Idiogrammen, (bei denen 139 Chromosomen insgesamt fehlten) jedes der 46 Chromosomen bei gleicher Verteilung 3 mal fehlen - dieser Wert ist bei dem Y Chromosom überschritten, da es 5 mal vermißt wurde. Doch sind die Zahlen zu klein, um eine endgültige Aussage darüber machen zu können. In fast allen Chromosomengruppen (außer der Gruppe E) fanden wir einen höheren Prozentsatz aneuploider Zellen bei den männlichen Probanden. Der errechnete Durchschnittswert aneuploider Zellen lag bei Männern höher als bei Frauen. Da sich die Signifikanzbereiche für den männlichen und den weiblichen Durchschnittswert aber überschneiden (s. Abb. 3) bleibt der Aussagewert dieser Beobachtung fraglich. Strukturanomalien kamen nur selten vor, in 1 334 Zellen zeigten sich 3 mal Fragmente, 10 mal Brüche und 7 mal "secondary constriction". Eine Zelle zeigte niemals mehr als eine morphologische Anomalie. Die Zahl der strukturellen Aberrationen ist zu gering, um über ihre Entstehung Vermutungen anstellen zu können. In der Literatur wurden Strukturanomalien - Brüche, Fragmente und Deletionen - beschrieben, die durch exogene Faktoren (wie durch Röntgenstrahlen, Stickstoff Lost und bei bereits behandelten Leukämien) entstanden waren. Die durch das Colchicin entstandenen "secondary constrictions" wurden in den Gruppen C und A beobachtet (50), eine Beobachtung, die mit den eigenen Untersuchungen übereinstimmt (2 mal in Gruppe A, 5 mal in Gruppe C).

Die Tendenz der heutigen Chromosomenforschung geht dahin, immer mehr auf Feinheiten der Chromosomenveränderungen zu achten. Anfangs wurde vor allem über grobe Anomalien, wie z. B. Trisomien und Monosomien berichtet. Später erkannte man Translokationen, Deletionen u. a., die bestimmte Krankheitsbilder hervorriefen. Schwieriger wird die Fragestellung, wenn bei den Untersuchungen Mosaikformen, Aneuploidie und Strukturveränderungen gefunden werden. Die Beantwortung der Frage, wieweit diesen Befunden ein pathognomonischer Aussagewert zukommt, bereitet Schwierigkeiten, da bisher sorgfältige Vergleichsuntersuchungen bei normalen Personen fehlen. Der Sinn der vorliegenden Arbeit war es, einen Beitrag zur Aufstellung von Normalwerten zu liefern.

1. TJIO, I. H. and LEVAN, A.
Chromosome number of man.
Hereditas (Lund) 42, 1 (1956)
2. BARGMANN, W.
Histologie und mikroskopische Anatomie der Menschen.
3. Aufl., Georg Thieme, Stuttgart 1959
3. PATAU, K.
The identification of individual chromosomes, especially in man.
Am. J. Human Genet. 12, 250 (1959)
4. CHU, E. H. Y. and GILES, N. H.
Human chromosome complements in normal somatic cells in culture.
Am. J. Human Genet. 12, 63 (1959)
5. Human Chromosome Study group
Somatic cells in culture.
Am. J. Human Genet. 12, 384 (1959)
6. LEJEUNE, J., GAUTIER, M. et TURPIN, R.
Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens.
Compt. rend. Acad. Sci. (Paris) 248, 1721 (1959)
7. JACOBS, P. A., BAIKIE, A. G., COURT BROWN, W. M. and STRONG, J. A.
The somatic chromosomes in mongolism.
Lancet 1959 I, 710
8. BÖÖK, J. A., FRACCARO, M. and LINDSTEN, J.
Cytogenetical observations in mongolism.
Acta Paediat. (Upsala) 48, 453 (1959)
9. FALK, E. J. I., BERGMANN, V. S. and REITALU, J.
Male mongoloid with 46 chromosomes.
Lancet 1961 II, 526
10. ATKINS, L., O'SULLIVAN, H. A. and PRYLES, CH. V.
Mongolism in three siblings with 46 chromosomes.
New England J. Med. 266, 631 (1962)
11. POLANI, P. E., BRIGGS, J. H., FORD, C. E., CLARKE, C. M. and BERG I. M.
A mongol girl with 46 chromosomes.
Lancet, 1960 I, 721

12. FRACCARO, M. , KAIJSER, K. and LINDSTEN, J.
Chromosomal abnormalities in father and mongol child.
Lancet, 1960 I, 724
13. PATAU, K. , SMITH, D. W. , THERMAN, E. , INHORN, S. L. and WAGNER, H. P.
Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome.
Lancet, 1960 I, 790
14. ATKINS, L. ROSENTHAL, M. K. , MURRAY, K.
Multiple congenital abnormalities associated with chromosome trisomy.
New Engl. J. Med. , 265, 314 (1961)
15. SCHADE, H. , SCHOELLER, L. and SCHULTZE, K. W.
D-Trisomie (Patau - Syndrom) mit kongenitaler myeloischer Leukämie.
Med. Welt (Stuttg.) 1962, 2690
16. GOTTLIEB, M. J. , HIRSCHHORN, K. , COOPER, H. L. , LUSSKIN, N. ,
MOLOSHOK, R. E. and HODES, H. L.
Trisomy - 17 - syndrome. Report of three cases and review of the literature.
Am. J. Med. , 33, 763 (1962)
17. UCHIDA, J. A. , BOWMAN, J. and WANG, H. C.
The 18 - Trisomy syndrome.
New Engl. J. Med. 266, 1198 (1962)
18. PATAU, K. , THERMAN, E. , SMITH, D. W. and MARS, D.
Trisomy for chromosome no 18 in man.
Chromosoma (Berl.) 12, 280 (1961)
19. CRAWFURD, M. d' A.
Multiple congenital anomalies associated with an extra chromosome.
Lancet, 1961 II, 22
20. HAYWARD, M. D. and BROWN, B. D.
Chromosomal trisomy associated with the Sturge - Weber - Syndrome.
Lancet, 1960 II, 844
21. BÖÖK, J. A. , SANTESSON, B. and ZETTERQVIST, P.
Association between congenital Heart malformation and chromosomal variation.
Acta Paediat. (Upsala) 50, 217 (1961)
22. STEWART, J. S. S.
Medullary gonadal dysgenesis (chromatin - positive - Klinefelter's syndrome).
Lancet, 1959 I, 1176

23. JACOBS, P. A. and STRONG, J. A.
A case of human intersexuality having a probable XXY sex - determining mechanism.
Nature, (London) 183, 302 (1959)
24. FORD, C. E. , POLANI, P. E. , BRIGGS, J. H. and BISHOP, P. M. F.
A presumptive human XXY/XX mosaic.
Nature (London) 183, 1030 (1959)
25. JACOBS, P. A. , BAIKIE, A. G. , COURT BROWN, W. M. , MAC GREGOR, Z. N. ,
MAC LEAN, N. and HARDEN, D. G.
Evidence for existence of the human "Super female".
Lancet, 1959 II, 423
26. SANDBERG, A. A. , ISHIHARA, T. , CROSSWHITE, C. H. and KOEP, G. F.
XXY - Genotype. Report of a case in a male.
New Engl. J. med. 268, 585 (1963)
27. SCHADE, H. , SCHOELLER, L. and TÖBERG, G.
Ein Patient mit XXXXY - Chromosomen.
Med. Welt (Stuttg.) 1963, 869
28. OIKAWA, K. , BLIZZARD, R. M.
Chromosomal studies of patients with congenital anomalies stimulating those of gonadal aplasia.
New Engl. J. Med. 264, 1009 (1961)
29. MILES, C. P.
Karyotypes in Klinefelter's and Turner's syndrome.
Lancet, 1960 I, 603
30. JACOBS, P. A. , HARDEN, D. G. , COURT BROWN, W. M. , GOLDSTEIN, J. ,
CLOSE, H. G. , MAC GREGOR, T. N. , MAC LEAN, N. and STRONG, J. A.
Abnormalities involving the X-chromosome in women.
Lancet, 1960 I, 1213
31. FRACCARO, M. , BOTT, G. , SALZANO, F. M. , RUSSEL, R. W. R. and
CRANSTON, W. I.
Triple chromosomal mosaic in a woman with clinical evidence of masculinisation.
Lancet, 1962, I, 1379
32. BENDA, C. E. , BARTON, G. und HIRSCH, B.
Chromosomenstudien an 2 Fällen von Klinefelter-Syndrom.
Med. Welt (Stuttg.) 1962, 1605

33. HIRSCH, M.
Chromosomenuntersuchungen bei der sog. Thalidomid-embryopathie.
Med. Klin. 58, 397 (1963)
34. PFEIFFER, R. A. und KOSENOW, W.
Zur Frage einer exogenen Verursachung von schweren Extremitätenmißbildungen.
Münch. Med. Wschr. 104, 68 (1962)
35. JACOBS, P. A. , COURT BROWN, W. M. and DOLL, R.
Distribution of human chromosome counts in relation to age.
Nature (London) 191, 1178 (1961)
36. DELHANTY, J. D. A. , ELLIS, J. R. and ROWLEY, P. T.
Triploid cells in a human embryo.
Lancet, 1961 I, 1286
37. PENROSE, L. S. and DELHANTY, J. D. H.
Triploid cell cultures from a macerated foetus.
Lancet, 1961 I, 1261
38. CARR, D. H.
Chromosome studies in abortuses and stillborn infants.
Lancet, 1963 II, 603
39. BÖÖK, J. A. and SANTESSON, B.
Malformation syndrome in man associated with triploidie.
Lancet, 1960, I, 858
40. BOYD, E. , BUCHANON, W. W. and LENNOX, B.
Damage to chromosomes by therapeutic doses of radioiodine.
Lancet, 1961 I, 977
41. LEWIS, F. J. W. , POULDING, R. H. and WOODS, G.
Possible deletion of the short arm of autosome 18.
The Human Chromosome Newsletter, 1963, 10
42. BUTLER, L. I. , FRANCE, N. E. , RUSSELL, A. and SINGLAIR, L.
A chromosomal aberration associated with multiples congenital anomalies.
Lancet, 1962 I, 1242
43. GRAY, I. E. , MUTTON, D. E. and ASHLY, D. W.
Pericentric inversion of chromosome 21. A possible further cytogenetic mechanism in mongolism.
Lancet, 1962 I, 21

44. TOUGH, J. M. , JACOBS, P. A. , COURT BROWN, W. M. , BAIKIE, A. G. and WILLIAMSON, E. R. D.
Cytogenetic studies on bone marrow in chronic myeloid leukemia.
Lancet 1963 I, 844
45. PATAU, K. , THERMAN, E. , INHORN, S. L. , SMITH, D. W. and RUESS, A. L.
Partial trisomy syndromes. An insertion as cause of the OFD Syndrome in mother and daughter.
Chromosoma (Berl.) 12, 573 (1961)
46. ZALESKI, W. A.
Autosomal trisomies and partial trisomy syndromes. With two cases of partial trisomy for the E-Group.
Canad. Med. Assoc. J. 88, 389 (1963)
47. ZELLWEGER, H. , MIKAMO, K. and ABBO, G.
An unusual translocation in a case of mongolism.
J. Pediatr. (St. Louis) 62, 225 (1963)
48. BRAY, P. F. and MUKHERJIE, B. B.
A chromosomal anomalie in an infant with a degenerative disease of the central nervous system.
The Human Chromosome Newsletter 1963, 9
49. ROHDE, R. A. and BRAGER, P.
Long arm isochromosome of X with gonadal dysgenesis.
The Human Chromosome Newsletter 1963, 10
50. FERGUSON-SMITH, M. A. , FERGUSON-SMITH, M. E. and DICKSON, M.
The sites and relative frequencies of secondary constrictions in human somatic cells.
Cytogenetics 1, 325 (1962)
51. WAHRMANN, J. , SCHAAP, T. and ROBINSON, E.
Manifold chromosomal abnormalities in leukemia.
Lancet, 1962 I, 1098
52. TOUGH, I. M. , COURT BROWN, W. M. , BAIKIE, A. G. , BUCKTON, K. E. , HARNDEN, G. E. , JACOBS, P. A. and HUNGERFORD, D. A.
Chronic myeloid leukemia. Cytogenetic studies before and after splendid irradiation.
Lancet, 1962 II, 115

53. TOUGH, I. M. , BAIKIE, A. G. , HARNDEN, D. C. , KING, J. M.
COURD BROWN, W. M. , BUCKTON, K. , JACOBS, P. A. and MC BRIDE, I. A.
Cytogenetic studies in chronic myeloid leukemia and acute leukemia
associated with mongolism.
Lancet, 1961 I, 411
54. LÜERS, Th. , STUCK, E. und BOLL, I.
Über eine spezifische Chromosomenanomalie bei Leukämie (das minute- o.
Ph₁ - Chromosome).
Münch. med. Wschr. 104, 1493 (1962)
55. STEWART, J. S. S. and SANDERSSON, A. R.
Chromosomal aberration after diagnostic X - irradiation.
Lancet, 1961 I, 978
56. WANG, H. CH. , MELNYK, J. , MC DONALD, L. T. C. , UCHIDA, I. A. ,
CARR, D. H. , GOLDBERG, B.
Ring chromosomes in human beings.
Nature (London) 195, 733 (1962)
57. LINDSTEN, J. and TILLINGER, K. J.
Self perpetuating ring chromosome in a patient with gonadal dysgenesis.
Lancet, 1962 I, 593
58. MAKINO, S. and SASAKI, M.
A study of somatic chromosomes in Japanese population.
Am. J. Human Genet. 13, 47 (1963)
59. SANDBERG, A. A. , KOEPF, G. F. , CROSSWITHE, L. H. and HAUSCHKA, T. S.
Chromosomal constitution of human marrow in various developmental and
blood disorders.
Am. J. Human Genet. 12, 231 (1960)
60. COURT BROWN, W. M. , JACOBS, P. A. and DOLL, R.
Interpretation of chromosome counts made on bonemarrow cells.
Lancet, 1960 I, 160
61. MOORHEAD, P. S. , NOWELL, P. C. , MELLMAN, W. J. , BATTIPS, D. M. and
HUNGERFORD, D. A.
Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood.
Exp. Cell Res. 20, 613 (1960)
62. FERGUSON-SMITH, M. A. and HANDMARKER, St. D.
Observations on the satellited human chromosomes.
Lancet, 1961 I, 638

63. KOLLER, P. C.
Die Bedeutung von Chromosomenanomalien für maligne Entartung.
Ciba Symposium, 11, 42 (1963)
64. GRUNDMANN, E.
Allgemeine Cytologie.
Georg Thieme, Stuttgart, 1964

Herrn Professor Dr. A. WISKOTT danke ich für die Ermöglichung dieser Untersuchungen in der seiner Leitung unterstellten Klinik.

Frau Dr. M. HIRSCH möchte ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, für die zahlreichen Hinweise und die vielen wertvollen Ratschläge danken.

LEBENS LAUF

Am 16. Januar 1939 wurde ich als fünfte Kind der prakt. Arztes Dr. Hans Hoffmann und seiner Ehefrau Waltraut, geb. Milner, in Walldorf-Hersel geboren. Dort besuchte ich vom Herbst 1945 bis zum Frühjahr 1954 die Volksschule. Im gleichen Jahr bestand ich die Aufnahmeprüfung an der Schillerschule - Realgymnasium für Mädchen - in Frankfurt a. M. . Dort bestand ich im März 1958 das Abitur.

Im SS 1958 belegte ich an der Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt a. M. Englisch und Französisch. Im WS 1958 begann ich an der gleichen Universität mit dem Medizinstudium und bestand nach dem Sommersemester 1960 dort das Vorphysikum. Anschließend studierte ich 3 Semester an der Albert Ludwig Universität in Freiburg i. Br. , wo ich nach dem WS 1962/63 die medizinische Vorprüfung ablegte. Das erste und zweite klinische Semester studierte ich in München an der Ludwig Maximilians Universität, das dritte in Wien und kehrte danach wieder nach München zurück, wo ich im Frühjahr 1964 das medizinische Staatsexamen ablegte.

